Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Göttingen
Direktor: Prof. Dr. H. Beumer

Zur Kenntnis des Icterus gravis

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt im Frühjahr 1940

von

Willi Freund
appr. Arzt aus Kassel

GÖTTINGEN 1940
BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. Rud. Stich
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Beumer

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Mai 1940

Die drei in der Hauptsache vorkommenden Neugeborenenblutkrankheiten sind der Hydrops congenitus, Icterus gravis und die Anaemie neonatorum. Sie unterscheiden sich durch den Anfangszeitpunkt der Erkrankung, die Intensität des Ausbruchs, die Regenerationsfähigkeit des Blutes und die Leberfunktion. Die genetische Verwandtschaft ergibt sich daraus, daß in der gleichen Familie gesunde, ikterische, hydropische und kongenital anaemische Kinder aufeinander folgen können. Aborte und Fehlgeburten kommen zwischendurch in diesen Familien recht häufig vor.

Früher wurde in dem Auftreten der Erythroblastose das einigende Band dieser drei Blutkrankheiten gesehen, aber man hat sich immer mehr von dieser Auffassung entfernt, zumal sich auch gezeigt hat, daß in den ersten Tagen nach der Geburt physiologisch in vielen Fällen Erythroblasten auftreten. Kleinschmidt und Altzitzoglou fordern für die Diagnose des Icterus gravis den Nachweis von Erythroblasten. In den letzten Jahren haben sich die Beobachtungen gehäuft, daß Icterus gravis auch ohne Erythroblastose auftreten kann (de Lange, Montlaur und Lévy, Péhu, Noël, Brochier u. a.). Dagegen ist sie beim Hydrops congenitus fast immer vorhanden und es gibt in der Literatur nur wenige beschriebene Fälle, die davon eine Ausnahme machen. Bei diesen war weder im Blut noch im Gewebe eine Vermehrung der Erythroblasten nachweisbar. Bei der Beobachtung von zahlreichen Neugeborenen mit Anaemia neonatorum fand Lehndorff, daß die Fälle ohne oder nur mit geringer vorübergehender Vermehrung der kernhaltigen Erythrocyten überwiegen.

Vielmehr wird jetzt die Anaemie beim Icterus gravis als obligates Zeichen gefunden, denn sie ist fast in jedem Falle nachzuweisen. In der Praxis wird sie leicht übersehen, da sie durch die intensive gelbe Farbe des Ikterus verdeckt ist. Oft scheint die Anaemie als Begleitsymptom der Gelbsucht, allerdings entwickelt sie sich häufiger mit dem Abklingen des Ikterus. Diese postikterische Anaemie wird von einer Anzahl amerikanischer und deutscher Autoren als ein besonderer Typus von sekundärer Anaemie betrachtet, der mit der reinen primären Neugeborenenanaemie nichts zu tun hat. Die Erythroblastose wird als eine sekundäre Reizerscheinung aufgefaßt. Im Anschluß an die Anaemie entsteht je nach der Resistenzfähigkeit der Leber oder des Gefäßsystems dann entweder der Icterus gravis oder der Hydrops

congenitus. Beide treten zugleich auf, wenn die Widerstandsfähigkeit sowohl der Leber wie auch des Gefäßsystems herabgesetzt ist (de Lange).

Der früheren Einteilung Erythroblastosis neonatorum: a) mit Hydrops, b) mit Ikterus, c) mit Anaemie steht jetzt eine Neueinteilung gegenüber:

Anaemia neonatorum a) mit Hydrops, b) mit Ikterus, c) ohne Hydrops und Ikterus. Die Erythroblastose ist also nur noch Symptom wie die Gelbsucht, Oedeme, Blutarmut, nicht mehr Einteilungsprinzip.

Wir können über einen Fall von Icterus gravis aus der hiesigen Klinik berichten, bei dem folgende Symptome im Vordergrund standen: erhebliche cerebrale Erscheinungen, keine Erythroblastose und Anaemie.

H. M. Sch. geb. 6. 9. 1939. Aufnahme 10. 9. 1939. Gestorben am 11. 9. 1939.

Familienanamnese der Großeltern und Eltern o. B. Ein Geschwisterkind vor zwei Jahren einige Tage nach der Geburt an einem schweren Ikterus gestorben.

Dieses Kind: normale Geburt, Geburtsgewicht 3500 g. Kind ist bereits in den ersten 24 Stunden sehr gelb geworden. Urin ebenfalls gelb. Stuhl: zunächst Mekonium, dann gelblich gefärbt. Bis gestern getrunken, verweigerte heute morgen die Brust.

Befund: Neugeborenes, sehr starker, leicht ins grünliche spielender Ikterus der Haut und der Skleren. Sichtbare Schleimhäute gut durchblutet. Gesicht ödematös verquollen, Praeoedem an Handrücken und Beinen.

Lungen: vereinzelt feinblasige R. G. Herz: o. B.

Abdomen: Nabel nicht abgefallen, Nabelbruch. Reflexe auslösbar. Das Kind ist krampfbereit, stöhnt, krampft die Finger.

Blutbild: Hb 95 %, Erythrocyten 3,88 Mill. F. I. 1,2. Im Ausstrich keine Erythroblasten. Viel jugendliche Zellen.

11. 9. 1939. Gestern Abend Temperatursteigerung auf 39,5°. Kind hat lediglich getrunken, war immer krampfbereit. Heute häufiges Erbrechen. Stühle gefärbt. Bei der Untersuchung deutlicher, einige Minuten anhaltender klonisch-tonischer Krampf. Über der Lunge vermehrt feinblasiges Rasseln.

Lumbalpunktion: Liquor stark gelb, klar. Pandy +, 11/3 Zellen, Bilirubin +. Urin: stark gelb, E +, Z —, Urbg. ++, Bilir. +. Sed.: massenhaft Leukocyten, im frischen Tropfen des Katheterurins sehr viel Bact. coli.

Das Kind beginnt um 15h zu verfallen. Schnappende Atmung, Cyanose der Lippen, Krämpfe. 20,20h Exitus letalis.

Diagnose: Icterus gravis ohne Anaemie und Erythroblastose aber mit erheblichen cerebralen Erscheinungen. Da weder Anaemie noch Erythroblastose bestanden, wurde von einer Bluttransfusion abgesehen.

Für die freundliche Überlassung des Sektionsprotokolls bin ich Herrn Prof. Dr. Gruber zu Dank verpflichtet.

Sektion am 12. 9. 1939. 52 cm lange weibliche Kindesleiche, mit den Zeichen des Todes. Im Gesicht stark gelblich verfärbt, besonders um Mund und Nase. Um den Mund kleine stecknadelkopfgroße weiße Stippchen, Nabelstrang vertrocknet. Bei Eröffnung der Brusthöhle sinken die Lungen mäßig zurück. Dünn- und Dickdarm stark gelb verfärbt, enthalten graugelbe Massen. Der Dickdarm ist ziemlich gebläht. Milz vergrößert, von fester Konsistenz, auf dem Schnitt braunrot verfärbt. Läppchenzeichnung gut erkennbar. Im dunkelgelb gefärbten Magen findet sich eine milchig trübe lehmfarbene Flüssigkeit, Schleimhaut zart und intakt. Duodenum gallig grün verfärbt. Leber ebenfalls gallig imbibiert, beträchtlich vergrößert, Läppchenzeichnung deutlich. Auf Druck der Gallenblase entleert sich grüne Galle aus dem Ductus choledochus, Schleimhaut olivgrün verfärbt. Pankreas auf dem Schnitt von gewöhnlichem Läppchenbau. Nebennieren ziemlich groß, zeigen deutliche Markrindenzeichnung. Nieren: leicht abziehbare mäßig fettgewebsreiche Kapsel. Oberfläche dunkelrot mit fetaler Lappung. In den Nierenbecken goldgelbe harte Konkremente in großer Menge, rechts mehr als links. Rindenmarkzeichnung der Nieren deutlich, gelbweiße Schleimhaut der Nierenbecken, die von den erwähnten Konkrementen ganz ausgefüllt sind. In der Blase hellgelber, getrübter Urin, Schleimhaut von normaler Farbe. Vagina, Uterus, Ovarien, Tuben von entsprechender Größe ohne besonderen Befund. Im Rektum sandfarbene Kotmassen, Schleimhaut normal.

Zunge, Tonsillen o. B. Schilddrüsenlappen kirschgroß, Oesophagus leer, Schleimhaut grauweiß. Larynx, Trachea, große Bronchien enthalten etwas schaumige Flüssigkeit. Bifurkationsdrüsen nicht erkennbar. In den beiden Pleurahöhlen keine abnorme Flüssigkeit. Pleuren glatt und spiegelnd. Punktförmige Verdichtungsherde im rechten Unterlappen. Lungen von braunroter Farbe. Herzbeutel wenig fettgewebsreich, kein abnormer Inhalt, Innenfläche trübweiß. Herz entspricht der Leichenfaust. Wenig subepicardiales Fettgewebe, Epicard glatt und spiegelnd. In den Herzhöhlen ziemlich viel Cruor. Myocard zart ohne pathologische Einlagerungen. Klappen, Aorteninnenfläche elfenbeinfarben.

Milz 15 g, Leber 160 g, Thymus 10 g, linke Niere 19 g, rechte Niere 15 g, linke Nebenniere 4 g, rechte Nebenniere 7 g, linke Lunge 38 g, rechte Lunge 45 g.

Der Schädel wird wie beim Erwachsenen aufgesägt und das Gehirn herausgenommen. Rechts beim Abziehen der Kopfschwarte eine zweimarkstückgroße subperiostale Blutung. In den grauen Kernen des 3. Ventrikels sind fleckige Verfärbungen namentlich in der Nähe der Ventrikelwand sichtbar. Das Tentorium ist intakt. Knochenkern normal angelegt.

20. 9. 1939. Nach Härtung wird das Gehirn in große Scheiben geschnitten. Dabei zeigen sich ausgesprochene ikterische Verfärbungen beiderseits namentlich links im Bereich des Hippocampus, sodann fleckig im Bereich des Thalamuskerns, der subthalamischen Zone, im Bereich der hinteren Vierhügel und der Rautengrube. Ikterische Stellen fanden sich ferner im Bereiche des Nucleus dentatus, des Kleinhirns, der Brücke und des Bodens des 3. Ventrikels.

Milz: histologisch Stauungsmilz mit ziemlich starker Kompression der Follikel.

Zusammenfassung des pathologischen anatomischen Befundes: mächtiger allgemeiner Ikterus mit Kernikterus des Gehirns. Vergrößerung von Leber und Milz mit deutlicher Läppchenzeichnung. Große Mengen goldgelber, harter Konkremente in beiden Nierenbecken.

Wir finden also hier einen Fall eines Icterus gravis, der ohne Erythroblastose und Anaemie verlaufen ist. Die Ätiologie, wie überhaupt bei den Neugeborenenblutkrankheiten, ist unklar.

Ravina hat einen Fall eines Icterus gravis beschrieben, der durch diaplacentare Coliinfektion entstanden war. Die Mutter hatte während zweier Schwangerschaften hindurch an einer Coli-Pyelonephritis gelitten. Das Kind zeigte schon bei der Geburt einen deutlichen Ikterus, der sich rasch zum Icterus gravis steigerte. Blutungen, Fieber oder Krämpfe traten nicht auf. Im Katheterurin des Neugeborenen wurden zahlreiche gramnegative Bacillen vom Colityp nachgewiesen. Auch in unserem Falle könnte es sich um eine ähnliche Infektion von seiten der Mutter gehandelt haben.

Viele Autoren sehen die Erythroblastaemie bei Neugeborenen als Folge einer konstitutionellen Alteration des Knochenmarkes an, dem ist entgegenzustellen, daß nach dem Schwinden der kernhaltigen Erythrocyten das Blut normal wird und bleibt. Die Tatsache, daß bei den Familien oft ein oder zwei gesunde Kinder geboren werden und bei den folgenden erst eine der drei Neugeborenenblutkrankheiten auftritt, meist in wechselnder Folge, deutet Salomonsen dahingehend, daß der Erkrankung ein wechselnd dominanter Erbfaktor zugrundeliegt und daß durch jede Geburt Veränderungen im mütterlichen Organismus gesetzt werden, die den Boden für das Hochkommen dieses Erbfaktors bereiten. Dies hieße natürlich, daß die

Krankheit von seiten der Mutter übertragen würde. Aber es sind viele Fälle bekannt, wo die Kinder aus erster Ehe der Mütter gesund waren und erst aus der zweiten Ehe alle Kinder erkrankten. Diesem wird die Meinung von Blechmann und Lévy gerecht, daß es sich beim Icterus gravis um eine angeborene Anomalie handelt, die eine Abartung in der Entwicklung der roten Blutkörperchen darstellt. Die Anomalie tritt familär auf und kann sowohl vom Vater wie auch von der Mutter herkommen. Andere Autoren vertreten die Ansicht, daß beim Icterus gravis eine Schwangerschaftstoxikose vorliege und versuchen dies durch Beobachtungen zu beweisen (Bernheim-Karrer, de Lange u.a.).

In unserem Falle zeigt sich deutlich die Familiarität des Leidens, denn zweifellos hat es sich bei dem Geschwisterkind auch um einen Icterus gravis gehandelt.

Die meisten Fälle von Icterus gravis gehen mit erheblichen Cerebralerscheinungen einher, aber bei nur wenigen ist pathologisch-anatomisch ein Kernikterus nachzuweisen. Schmorl fand bei 120 Sektionen von Neugeborenen, die an Icterus gravis gestorben waren, nur 6 mit einem Kernikterus.

In dem angegebenen Fall war das Kind von Anfang an krampfbereit, was sich in dem dauernden Stöhnen und dem Fingerkrampf äußerte. Dieser Zustand steigerte sich noch, indem es kurz vor dem Exitus zu anhaltenden klonisch-tonischen Krämpfen kam. Die histopathologische Untersuchung des gehärteten Gehirns ergab ausgesprochene ikterische Verfärbungen im Bereich des Hippocampus, Thalamus, der hinteren Vierhügel, Rautengrube und anderen Stellen.

Field berichtet von einem Kind, das nach der Geburt wegen Icterus gravis behandelt wurde und später schwere Intelligenzdefekte und Rückständigkeit in der statischen Entwicklung in Verbindung mit Motilitätsstörungen vom extrapyramidalen Typus zeigte und stellt die Hypothese auf, daß vom Kernikterus möglicherweise nur solche Ganglienzellgebiete getroffen würden, die bereits schon vorher auf irgendeine Weise geschädigt waren. Bei jeder höhergradigen Gelbsucht kann ein Kernikterus vorkommen (Kleinschmidt).

Bei der Anaemia neonatorum bleibt das Nervensystem unbeteiligt.

Mannheimer sieht in der Anaemie der Neugeborenen eine Erschöpfung der mütterlichen Hormone, die für die Blutbildung der Neugeborenen von Bedeutung sind; denn er beobachtete, daß die Mütter der anaemischen Neugeborenen öfter schon im vorgerückten Alter standen oder sich bei ihnen die Entbindungen innerhalb weniger Jahre gehäuft hatten. Nur ein Fall ist in der Literatur beschrieben, wo sich die Anaemia neonatorum bei dem erstgeborenen Kinde zeigte.

In unserem Fall waren Milz und Leber deutlich vergrößert, was sich beim „physiologischen" Ikterus der Neugeborenen nicht findet.

Der stark gelb gefärbte Urin enthielt Urobilin neben Urobilinogen. Beim Ikterus neonatorum sind im Urin keine Gallenfarbstoffe nachzuweisen.

Es hat sich hier um einen Icterus gravis mit ausgesprochenem Kernikterus gehandelt, wo die klinische Diagnose durch den pathologisch-anatomischen Befund bewiesen wurde.

In vielen Fällen wird wohl zu Unrecht die Diagnose des Icterus gravis gestellt. Heyworth hat eine Reihe von Kindern mit Icterus gravis-Symptomen beobachtet. 3 davon überstanden die Kleinkindperiode und kamen später doch noch zur Sektion. Nur bei einem davon konnte die Diagnose Icterus gravis bewiesen werden.

Weiterhin sahen wir einen Fall von Icterus gravis in der Klinik, bei dem auch cerebrale Erscheinungen im Vordergrund standen.

H. B. geb. am 23. 6. 1939, gestorben am 23. 6. 1939.

Diagnose: Icterus gravis, Erytoblastose.

4. Kind, die anderen Kinder sind gesund.

In der Schwangerschaft nur geringe Kindsbewegungen.

23. 4. 1939. Wehenbeginn gestern Nachmittag. Heute 4 h Spontangeburt. Kind mußte wiederbelebt werden, schrie niemals laut. Erhielt um 5 h 1 ccm Lobelin und 0,5 ccm Cardiazol. Da weiterhin nur schnappende Atmung und Stöhnen und der Körper sich sehr kalt anfühlt, wird das Kind 2 Stunden nach der Geburt in die Kinderklinik verlegt.

3 vorangehende Kinder hatten keine Gelbsucht als Kennzeichen, ebenfalls nicht die Mutter, die in der Schwangerschaft nie krank war. Vater ebenfalls völlig gesund. Keine Fehlgeburt.

Befund: Schnappende, sehr mühsame Atmung. Leichter Ikterus. Hydrops mäßigen Grades angedeutet. Das Kind fühlt sich dauernd sehr kalt an.

Herz: Frequenz 40—50, Atmung: 20 Züge in der Minute, unregelmäßig, Leber: stark vergrößert, Milz vergrößert. Mekonium geht ab. Urin gallig verfärbt.

Blutbild: Hb 48, 1,88 Mill. Erythrocyten, F. I. 1,3. 140 000 kernhaltige Erythrocyten, enorme Erythroblastose, in jedem Gesichtsfeld 3—10 Erythroblasten.

Bei Bluttransfusion nach 25 ccm Exitus.

Klinische Diagnose: Erythroblastose, Ikterus, Hydrops, Leber- und Milzschwellung.

Sektionsprotokoll: Länge der Leiche 52 cm, Gewicht 3,3 kg.

Herz 27 g, Milz 20 g, Leber 205 g, Thymus 10 g, rechte Niere 15 g, linke Niere 16 g, rechte Nebenniere 6 g, linke Nebenniere 5 g, rechte Lunge 30 g, linke Lunge 26 g.

Vergrößerung von Leber und Milz. Geringer allgemeiner Ikterus. Mäßiges subkutanes Oedem der Füße. Schwere intracranielle Blutung zwischen Leptomeningen und in den Subduralraum, über dem linken Occipitallappen und Scheitellappen. Subepicardiale Petechien.

Die Besonderheit dieses Falles liegt darin, daß die drei Geschwisterkinder keine Andeutung eines Ikterus gehabt hatten. Die Ätiologie ist völlig unklar und es finden sich keine Zeichen einer Schwangerschaftstoxikose oder septischen Erkrankung der Mutter. Der geringe Hb-Gehalt, die geringe Zahl der Erythrocyten und die Erythroblastose sprechen für einen Icterus gravis. Der Hb-Gehalt kann innerhalb weniger Tage auf Werte von 20—30 nach Sahli herabsinken. Die Blutungs- und Gerinnungszeit ist oft stark verlängert. Sehr deutlich tritt hier die haemorrhagische Diathese des Icterus gravis in Erscheinung, denn es finden sich schwere intracranielle Blutungen zwischen Leptomeningen und dem Subduralraum, über dem Occipitallappen und Scheitellappen, dazu noch subepicardiale Petechien. Diese Blutungen haben wohl auch Ingangkommen der Atmung verzögert. Subkutane angeborene Oedeme zeigten sich deutlich an den Füßen.

Schon am ersten Tage waren bei dem Kinde die Cerebralschädigungen so schwer, daß die sonst so erfolgreiche intravenöse Bluttransfusion keinen Erfolg haben konnte. Weniger prompt wirken intramuskuläre und subkutane Blutinjektionen. Weiterhin werden Leberpräparate bei Neugeborenen oder Prophylaxe durch Leber bei der Mutter empfohlen. Über einen sehr günstigen Verlauf der Schwangerschaft durch Leberpräparate bei einer Frau, die vorher ein Kind an Icterus gravis verloren hatte, berichten P é h u, N o ë l und B r o c h i e r. Das Kind wurde rechtzeitig ohne pathologischen Befund geboren. Ein am zweiten Tag auftretender Ikterus mit zunehmender Intensität konnte mit subkutanen Blutinjektionen so gut beeinflußt werden, daß völlige Heilung eintrat und das Kind ohne Aufallserscheinungen am Leben blieb.

Durch intensive Lebermedikation während der letzten 10 Wochen der Gravidität gelang es B e r n h e i m - K a r r e r das Auftreten eines Icterus gravis zu verhindern. P é h u und B r o c h i e r empfehlen, mit der Leberprophylaxe bei Hydrops congenitus schon vor dem 4. Schwangerschaftsmonat zu beginnen, daneben sollen C-Vitamin-Präparate gegeben werden, da sich am Skelett der mit Hydrops congenitus geborenen Kinder eine C-Avitaminose zeigt.

B o u t e t gelang es durch mehrmalige Bluttransfusionen, intramuskuläre Blutinjektionen, Leberpräparate und Vitamin-C eine vollständige Heilung bei einem sicheren Icterus gravis zu erzielen. Durch die Anwendung aller dieser Mittel ist nicht zu ersehen, welchem davon der Vorrang zu geben ist.

De Lange und Arntzius haben zur Prophylaxe die graviden Frauen auf Milchdiät gesetzt mit Jodkaligaben. Daß eine Lebermedikation während einer Schwangerschaft nützlich sei, ist noch nicht bewiesen. Trotzdem wird sie von fast allen Autoren empfohlen, gleichwie Leberpräparate den Neugeborenen gleich nach der Geburt injiziert werden sollen. Der „physiologische" Ikterus tritt bei Leberprophylaxe der Mutter seltener und schwächer auf (Bernheim-Karrer). Blechmann empfiehlt neben kleinen Insulindosen beim Kind Pferdeserum und ganz besonders Menschenblut, am besten in Form von 30—40 ccm intramuskulären Injektionen.

Nach einer statistischen Zusammenstellung von Lehndorff beträgt die Mortalität beim Icterus gravis etwa 80 %, beim Hydrops congenitus 100 % und bei der Anaemia neonatorum 12 %. Die 20 % vom Icterus gravis, die in Heilung übergehen, zeigen sehr häufig zerebrale Schäden, die meist nur wenig durch die Therapie zu beeinflussen sind. Westrienen und de Lange sahen ganz gute Erfolge bei einem 4 Monate alten Kinde, das an Cerebralschaden nach Kernikterus litt, mit Atropinbehandlung. Es konnte weitgehende Besserung erzielt werden, leider starb das Kind infolge Masern im Laufe der Behandlung, sodaß der endgültige Erfolg nicht zu sehen war.

Zusammenfassung.

Das Bild des Icterus gravis ist nicht einheitlich. Für die Diagnose ist von Wichtigkeit: Polymortalität in der Geschwistergeneration, Familiarität, Milz- und Lebertumor, ausgeprägter Ikterus, fast immer Erythroblasten im peripheren Blut, Exitus am 3. bis 4. Tag, akuter Verfall, Krämpfe, Haemorrhagien, extramedulläre Haematopoese in Milz, Leber und anderen Organen, Gallenthromben, Bilirubin im Urin. Bei den einzelnen Fällen treten meist nur wenige dieser Symptome zugleich auf. Es hat sich gezeigt, daß der Kernikterus nicht von dem Bestehen einer Erythroblastose abhängig ist. Die destruktiven Veränderungen an den Ganglienzellen gehen nicht dem Grad der Gelbfärbung parallel. Von den zwei geschilderten Fällen von Icterus gravis, die beide mit schweren cerebralen Erscheinungen einhergingen, waren dieselben bei dem einen durch den schweren Kernikterus ausgelöst und bei dem anderen hatten sie ihre Ursache in ausgedehnten cerebralen Blutungen. Die Wahl der prophylaktischen Vorschläge erscheint sehr problematisch, da sich ja die Blutbildung beim Embryo in weitgehender Unabhängigkeit von der Mutter vollzieht. Die Zuordnung zu der einen oder anderen Neugeborenenbluterkrankung ist oft davon abhängig, welches Symptom am meisten in die Augen fällt.

Literaturverzeichnis.

1. Altzitzoglou, J.: Das Blutbild beim Ikterus neonatorum familiaris gravis und seine diagnostische Bedeutung. — Mschr. Kinderhlk. Bd. 58. S. 329—351. 1933.
2. Bernheim-Karrer, J.: Über Icterus gravis beim Neugeborenen. — Z. f. Kinderhlk. Bd. 58. S. 105—125. 1937.
3. Bernheim-Karrer, J. u. Grob, M.: Zur Prophylaxe des Ikterus neonatorum gravis. — Z. f. Kinderhlk. Bd. 50. S. 672—679. 1931.
4. Blechmann, G. et Lévy, P.: L'ictère grave familial du nouveau-né. — Rev. méd. chir. Mal. Foie etc. 10. 1935.
5. Feer, E.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 12. Aufl. S. 115—119. 1938.
6. Field, C.E.: Cerebral sequelae after neonatal jaudice, as cribed to kern-icterus. — Proc. roy. Soc. Med. 31.
7. Heyworth, N.: Icterus gravis. — American journal of diseasis of children. volume 59. 1940. S. 208—210.
8. Lange, de C.: Weiterer Beitrag zur Kenntnis des Icterus familiaris gravis. — Jahrb. f. Kinderhlk. Bd. 142. S. 255—280. 1934.
9. Lange, de C.: Angeborener Ikterus bei normal gebildeten Gallenwegen. — Jahrb. f. Kinderhlk. Bd. 114. S. 15—30. 1926.
10. Lange, de C. u. Arntzenius, A.K.W.: Icterus familiaris gravior und Hydrops congenitus universalis foetus. — Jahrb. f. Kinderhlk. Bd. 124. S. 1—34. 1929.
11. Lange, de C. u. Westrienen, A. van: Atropinbehandlung bei den Folgen von Kernikterus. — Jahrb. f. Kinderhlk. Bd. 150. S. 257—266. 1938.
12. Lange, de C.: Erythroblastosis foetalis maxima ohne Hydrops congenitus. — Jahrb. f. Kinderhlk. Bd. 150. S. 321—331. 1938.
13. Lehndorff, H.: Die Erythroblastosen im Kindesalter. — Z. f. Kinderhlk. Bd. 56. S. 422—439. 1934.
14. Lehndorff, H.: Anaemia neonatorum. — Ergeb. d. i. Med. u. Kinderhlk. Bd. 52. S. 611. 1937.
15. Marie, J. et Boutet, A.: Ictère grave hémopathique du nouveau-né. Erythroblastémie légère mais prolongée guérison par l'hémothérapie intra veineuse. — Paris méd. 1938 II.
16. Meyer, G.: Ein Beitrag zum Icterus gravis neonati. — Arch. f. Kinderhlk. Bd. 98. S. 143—151. 1933.
17. Montlaur, J.H. et Lévy, P.: Ictère grave familial du nouveau-né. Absence d'érythroblastose sanguine et viscérale. — Bul. Soc. Pédiatr. Paris 35. 1937.
18. Pache, H.-D.: Die Erythroblastose der Neugeborenen als Familienkrankheit. — Z. f. Kinderhlk. Bd. 59. S. 73—90. 1938.

19. Péhu, M. et Brochier, A.: Prophylaxie de l'ictère grave familial du nouveau-né. — Rev. franc. Puéricult 5. 1938.
20. Péhu, M. et Noël, R. et Brochier, A.: Sur des cas récents d'ictère grave familial du nouveau-né. — Rev. franc. Pédiatr. 13. 1937.
21. Ravina, J.: Ictère grave congénital par infection colibacillaire transplacentaire. — Nourrisson 24. 1936.
22. Roß, S. G. and Waugh, T. R.: Certain Types of Icterus gravis. — Amer. Journal of diseasis of children. Bd. 51. S. 1059—1082. 1936.
23. Salomonsen, L.: Erythroblastosis neonatorum familiaris. — Norsk. Mag. Laegevidensk. 98 in engl. Zs.fassung.
24. Saxl, O.: Icterus gravis und congenitale Anaemie. — Jahrb. f. Kinderhlk. Bd. 148. S. 271—303. 1937.
25. Thoenes, F.: Über Icterus neonatorum gravis. — M. f. Kinderhlk. Bd. 65. 1936.

Lebenslauf.

Am 13. Juli 1914 wurde ich als Sohn des Postinspektors Justus Freund und seiner Ehefrau Auguste geb. Müller zu Kassel geboren. Nach 4 Jahren Grundschule besuchte ich die Oberrealschule II in Kassel, an der ich 1934 die Reifeprüfung ablegte. Sommerhalbjahr 1934 absolvierte ich den Arbeitsdienst und begann im W. S. 1934/35 in Göttingen das Studium der Medizin. Zu Beginn des S. S. 1937 bestand ich das Physikum. Nach weiteren 5 klinischen Studien-Semestern an der Universität Göttingen und Rostock meldete ich mich im Sommer 1939 zum medizinischen Staatsexamen. Mit Wirkung vom 5. September 1939 erhielt ich die Approbation B. Bis zu meiner Einberufung zum Heeresdienst war ich in der hiesigen Universitäts-Kinderklinik tätig. Nachdem ich vom 6. Oktober 1939 bis 1. Januar 1940 als San.-Soldat bei einer San.-Ers.-Abt. meine militärische Grundausbildung erhalten hatte, wurde ich am 1. Januar 1940 zum Unterarzt befördert und bin seit der Zeit bei einer Luftwaffen-Sanitätsstaffel.